

Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana

Héctor Javier Pérez-Cano y Atzín Robles-Contreras.

Autor para correspondencia

Héctor Javier Pérez-Cano. Centro de Investigación Biomédica, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P., Ezequiel Montes No 135, Col. Tabacalera, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06030, D.F, MX
Correo electrónico: drhectorpc@hotmail.com

Palabras clave: antibióticos, bacterias, bombas de eflujo, mecanismo de resistencia, plásmido.
Keywords: antibiotics, bacteria, reflux pumps, resistance mechanisms, plasmid.



Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana

Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A.

Resumen

La resistencia bacteriana en contra de los antibióticos se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial. El desarrollo de nuevos fármacos antibacterianos además de su uso indiscriminado e irracional, ha ido incrementando esta resistencia, sin mencionar la presión evolutiva ejercida por el uso terapéutico. Tal parece que el descubrimiento de nuevos antibióticos resuelven el problema, sin embargo, aparecen nuevos mecanismos de resistencia difíciles de controlar. El presente trabajo es una revisión bibliográfica en donde se describe de forma breve los mecanismos de resistencia bacteriana que se presentan de manera natural y adquirida.

Palabras clave: antibióticos, bacterias, bombas de eflujo, mecanismo de resistencia, plásmido.

Basic aspects of the mechanisms of bacterial resistance

Abstract

The bacterial resistance against antibiotics has turned into a world level health problem. The development of new antibacterial drugs as well as their indiscriminate and irrational use has increased this resistance, not mentioning the evolutive pressure exert by the therapeutic use. It seems that the discovery of new antibiotics solve the problem. However, new hard to control mechanisms of resistance appear. This work is a bibliographic revision where are briefly described the mechanisms of bacterial resistance presenting naturally and acquired.

Key words: antibiotics, bacteria, reflux pumps, resistance mechanisms, plasmid.

Centro de Investigación Biomédica,
Fundación Hospital Nuestra Señora de
la Luz I.A.P. D.F, MX

Autor para correspondencia:

Héctor Javier Pérez-Cano. Centro de
Investigación Biomédica, Fundación
Hospital Nuestra Señora de la Luz
I.A.P., Ezequiel Montes No 135, Col.
Tabacalera, Del. Cuauhtémoc, C.P.
06030, D.F, MX
Correo electrónico:
drhectorpc@hotmail.com

Introducción

El uso de compuestos orgánicos (extracto de algunas plantas) para el tratamiento de enfermedades infecciosas se conoce desde la antigüedad, sin embargo, el inicio de la historia de los antibióticos puede ser considerado a inicios del siglo XX con el hallazgo de Rudolf von Emmerich, bacteriólogo alemán que logró aislar una sustancia capaz de destruir a los microorganismos causantes del cólera y la difteria, aunque sin éxito en su aplicación en el ser humano; o bien, la aportación de Paul Erlich con el salvarsán para el tratamiento de la sífilis.^{1,2} Las esperanzas para erradicar las enfermedades infecciosas aumentaron, sobre todo con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, pero solo fue de manera transitoria. Actualmente las enfermedades infecciosas siguen siendo un problema serio de salud con una tendencia hacia el aumento debido a la aparición de cepas resistentes a los antibióticos convencionales. Es por esta razón que se hace necesario el estudio de los factores de resistencia bacteriana.³

La resistencia que presentan las bacterias contra los antibióticos se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial. El desarrollo de nuevos fármacos antibacterianos, su uso indiscriminado e irracional y la presión evolutiva ejercida por el uso terapéutico ha favorecido el incremento de cepas resistentes.^{4,6}

Desde el principio de la era antibiótica se han descrito los fenómenos de resistencia y actualmente se han identificado las cepas resistentes, tal es el caso de la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina por su capacidad de degradar a este antibiótico, posteriormente resurge esta misma cepa presentando resistencia a otro antibiótico conocido como metilicina.⁷ Se pensaba que el descubrimiento o el diseño de nuevos antibióticos podría resolver el problema, es entonces cuando aparecen medicamentos tales como los macrólidos, glicopéptidos, aminoglucósidos entre otros, con los cuales se observa una respuesta favorable contra las enfermedades infecciosas.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, también aparecen nuevos mecanismos de resistencia difíciles de controlar y entonces surgen las bacterias que sobreviven a la presencia de más de un antibiótico, conocidas como multirresistentes.¹¹

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, causan una amplia morbilidad y mortalidad sin mencionar el costo por estancia hospitalaria y complicaciones.¹² Entre los diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la aparición de resistencia bacteriana podemos mencionar la presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico (Figura 1), la utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos, el uso de dosis o duración inadecuada y el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los microorganismos aislados.⁶ La resistencia bacteriana tiene una base genética intrínseca y una adquirida.⁴ A continuación se describirá de manera breve los tipos de resistencia bacteriana que se presentan.

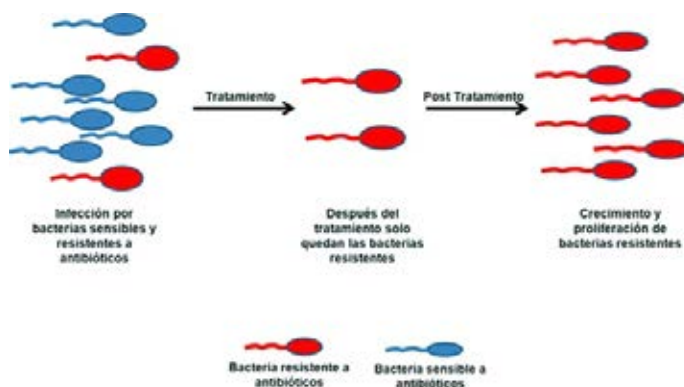


Figura 1. Representación de proliferación bacteriana por presión selectiva, las bacterias resistentes sobreviven y proliferan.

Resistencia natural

La resistencia natural es un carácter constante de cepas de una misma especie bacteriana y es un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación con la dosis de antibiótico. Algunos ejemplos de esto podemos mencionar a la resistencia que presenta *Proteus mirabilis* a las tetraciclinas por un proceso natural de expulsión del antibiótico y a la colistina, debido a la presencia de un lipopolisacárido que disminuye la afinidad de los antibióticos polipeptídicos a su sitio blanco; *Klebsiella pneumoniae* que por su producción natural de beta lactamasas es resistente a las penicilinas (ampicilina y amoxicilina) y también podemos mencionar a los bacilos Gram negativos aeróbios resistentes a la clindamicina debido a que no cuentan con un sitio blanco para este antibiótico.³

Resistencia adquirida

La resistencia adquirida es una característica propia de una especie bacteriana, que por naturaleza es sensible a un antibiótico pero que ha sido modificada genéticamente ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia (plásmidos, transposones e integrones). Son evolutivas y su frecuencia depende de la utilización de los antibióticos.³ En referencia a la mutación de un gen implicado en el mecanismo de acción de un antibiótico, podemos mencionar el ejemplo de la resistencia a las quinolonas por modificación de la DNA girasa en las enterobacterias, o las mutaciones generadas en los genes que codifican a las porinas que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. Por otro lado, la adquisición de genes de resistencia a partir de una cepa perteneciente a una especie idéntica o diferente, esto está dado por plásmidos, transposones e integrones.^{3,13}

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independientemente de la maquinaria genética que dispone la célula. Los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, esto gracias a un sistema de recombinación propio que, sumado a la

capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas, facilitando la expansión de la resistencia.^{10,14} Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una cepa multirresistente (Figura 2).¹⁴ Los antibióticos afectados particularmente por este mecanismo son los beta lactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y sulfamidas; un ejemplo es la resistencia que presenta *Escherichia coli* y *P. mirabilis* a la ampicilina.¹⁵

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana tanto natural como adquirida se puede abordar desde el punto de vista molecular y bioquímico de tal forma que se pueden clasificar en tres mecanismos básicos, por medio de los cuales las cepas bacterianas pueden adquirir resistencia a los antibióticos de acuerdo al mecanismo expresado y el mecanismo de acción del antibiótico. Los mecanismos de resistencia son: inactivación del antibiótico, alteración del sitio blanco del antibiótico y alteración de barreras de permeabilidad. Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.¹⁵

Inactivación del antibiótico por destrucción o modificación de la estructura química

El fenotipo de resistencia antibiótica por destrucción o modificación de la estructura química es un proceso molecular caracterizado por la producción de enzimas que van a llevar a cabo esta función. Las enzimas que destruyen la estructura química, más conocidas, son las beta-lactamasas que se caracterizan por hidrolizar el núcleo beta-lactámico rompiendo el enlace amida, otra enzima es la eritromicina esterasa que cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Entre las enzimas que se encargan de la modificación de la estructura podemos mencionar a la cloranfenicol acetiltransferasa y también a las enzimas que modifican a los aminoglicósidos, lincosamidas y estreptograminas (acetilasas, adenilasas y fosfatasa).^{15,16}

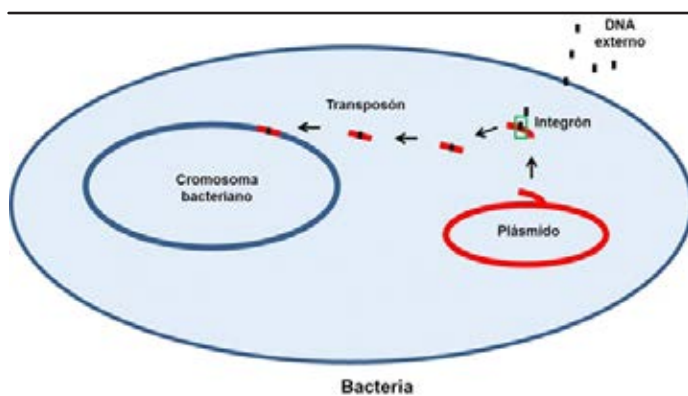


Figura 2. Plásmido, transposón e integrón que confieren resistencia bacteriana.

Alteración del sitio blanco del antibiótico

La resistencia bacteriana conferida por la alteración del sitio en donde actúa el antibiótico consiste en la modificación de algunos sitios específicos de la célula bacteriana como la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50S o 30S ribosomales, entre otras. Por ejemplo, la modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB que codifican para las topoisomerasas II y IV respectivamente, ofrecen resistencia bacteriana a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* frente a las quinolonas.^{14,16,17}

En cuanto a las modificaciones a nivel ribosomal podemos mencionar los cambios que ocurren en las subunidades 30S y 50S los cuales son los sitios de acción de aminoglicósidos, macrólidos, tetraciclinas y lincosamidas. Por ejemplo, la metilación del RNA ribosomal de la subunidad 50S confiere resistencia a *S. aureus* y *S. epidermidis* frente a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. La resistencia bacteriana contra gentamicina, tobramicina y amikacina consiste en una mutación de la subunidad ribosomal 30S.^{15,18}

Alteración en las barreras de permeabilidad

Este mecanismo se debe a los cambios que se dan en los receptores bacterianos específicos para los antimicrobianos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana (membrana o pared celular) que influyen en la permeabilidad, así como a la pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular o la expresión de bombas de eflujo las cuales se activan en el momento en que el antibiótico se introduce a la célula

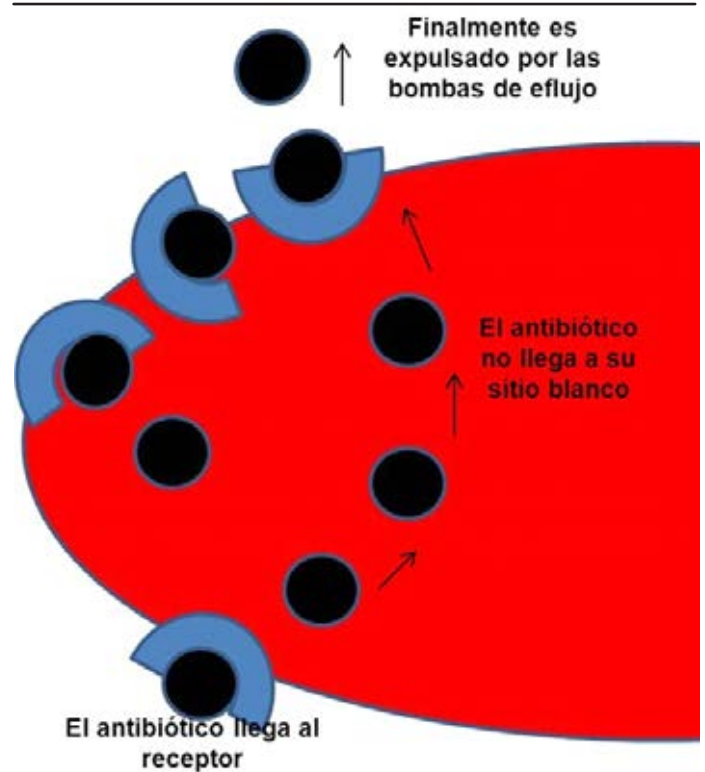


Figura 3. Bomba de eflujo expulsando al antimicrobiano confiriendo resistencia bacteriana.

bacteriana.³

La membrana celular de las bacterias Gram negativas contiene un alto contenido de lípidos con respecto a las Gram positivas, presenta una membrana externa con un 40% de lipopolisacárido lo cual le proporciona una barrera efectiva contra la entrada de antibióticos, dependiendo de la composición química de estos. La internalización de compuestos hidrófilos se lleva a cabo por canales denominados porinas, que se encuentran en la membrana interna, estos canales están llenos de agua por lo que la penetración de los antibióticos en este caso dependerá del tamaño de la molécula, hidrofobicidad y carga eléctrica.¹⁵

Bombas de eflujo

En la membrana celular se encuentran las llamadas bombas de eflujo que llevan a cabo la internalización y expulsión de los antimicrobianos. Una amplia variedad de bombas de eflujo proveen resistencia antimicrobiana tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales. En el caso de las bacterias Gram negativas involucra también componentes en la membrana externa y citoplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra (Figura 3). Este mecanismo confiere resistencia a tetraciclinas, quinolonas, cloranfenicol, beta lactámicos, así como a los antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario utilizado para la limpieza de superficies.^{3,15,18}

Medidas de prevención para evitar la resistencia bacteriana

Actualmente se buscan estrategias que sean adecuadas para minimizar el efecto de la resistencia bacteriana.^{19,21} Dentro de las medidas que se deben cumplir para contrarrestar la aparición de cepas resistentes están el uso racional de los antibióticos, el incremento en los planes de educación médica de pregrado y posgrado sobre el estudio de las enfermedades

infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en evidencia, el establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes y mejoramiento de la calidad de los métodos para determinar susceptibilidad antimicrobiana para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes, cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de las infecciones intrahospitalarias.^{20,22-24}

Otro factor importante que causa la aparición de cepas resistentes es el consumo de carne proveniente de animales multitratados o alimentados con productos que contienen antibióticos, esto es un claro ejemplo del uso indiscriminado de antibióticos, lo cual hace necesario tomar medidas para la racionalización de antibióticos, no solo en el área médica humana sino también en la medicina veterinaria, sobre todo para la encargada de la producción de alimento de origen animal.²⁵⁻²⁸

Conclusiones

En el futuro, se seguirán desarrollando nuevas moléculas antibióticas que tengan un mejor efecto que los antibióticos actuales o mejorando un grupo de ellos produciendo antibióticos de nueva generación. Sin embargo, debemos controlar una serie de factores que facilitarán el incremento y aceleración de la aparición de cepas resistentes, como es el uso irracional de los antibióticos, para ello es necesario vigilar permanentemente los niveles de resistencia de cada especie bacteriana y de esta forma poder realizar una selección antibiótica racional que beneficie a los pacientes y, de esta forma, tratar de disminuir el riesgo de aparición de cepas bacterianas resistentes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Chuaire L, Cediell JF. Paul Erlich: De las balas mágicas a la quimioterapia. *Colomb Med.* 2008;39:291-5.
- Yarnell Amanda. Salvarsan. *Chem and Eng News.* 2005;83(25).
- Fernández-Riverón F, López Hernández J, Ponce-Martínez LM, Machado-Betarte C. Resistencia bacteriana. *Rev Cubana Med Milit.* 2003;32(1):44-48.
- Tello A, Austin B, Telfer TC. Selective Pressure of Antibiotic Pollution on Bacteria of Importance to Public Health. *Environ Health Perspect.* 2011 [Epub ahead of print].
- Pathak A, Marothi Y, Kekre V, Mahadik K, Macaden R, Lundborg CS. High prevalence of extended spectrum beta-lactamase-producing pathogens results of a surveillance study in two hospitals in Ujjain, India. *Infect Drug Resist.* 2012;5:65-73.
- Wille MH. Multiresistant bacteria and current therapy- the economical side of the story. *Eur J Med Res.* 2010;15:571-576.
- Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Alvarez C, Bavestrello L, et al. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010 Jul;14(7):560-6.
- Stell HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen- and Host-Directed Anti Inflammatory Activities of Macrolide Antibiotics. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:1-17.
- Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(3):157-165.
- Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram negative pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012;27:128-142.
- Amabile-Cuevas CF. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(3):126-131.
- Zriouli SB, Bekkali M, Zerouali K. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage at the Ibn Rochd University Hospital Center, Casablanca, Morocco. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(3):279-283.
- Van Hoek AH, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJ. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol.* 2011;2:203.
- Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de Resistencia antibiotic en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011;28(4):648-656.
- Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (kaunas).* 2011;47(3):137-146.
- Fuchs LY, Chihu L, Conde C, González VM, Noguez AH, Calderon E, et al. Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud Publica Mex.* 1994;36:428-438.
- De la Fuente CM, Dauros SP, Bello TH, Domínguez YM, Mella MS, Sepúlveda AM, et al. Mutations in *gyrA* and *gyrB* genes among strains of Gram-negative bacilli isolated from Chilean hospitals and their relation with resistance to fluoroquinolones. *Rev Med Chil.* 2007;135(9):1103-1110.
- Lim KT, Hanifah YA, Yusof M, Thong KL. *ermA*, *ermC*, *tetM* and *tetK* are essential for erythromycin and tetracycline resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia. *Indian J Med Microbiol.* 2012;30(2):203-207.
- Carlet J, Pittet D. Access to antibiotics: a safety and equity challenge for the next decade. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013;2(1):1.
- Bhattacharya S. Early diagnosis of resistant pathogens: How can improve antimicrobial

- treatment. *Virulence*. 2013;4(2):1-13.
21. Cabrera CE, Gómez RF, Zuniga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colomb Med*. 2007;38(2) 149-158.
 22. Daza-Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998;22:57-67.
 23. Cabrera AS, Sosa L, Arteta Z, Seija V, Mateos S, Perna A, et al. Rational use of antibiotics in the department of internal medicine from a university hospital results of a pilot experience. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(1):7-13.
 24. Luna CM, Gherardi C, Famiglietti A, Vay C. Resistencia bacteriana y antibioterapia en medicina respiratoria y terapia intensiva. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001;61:603-613
 25. Oliver SP, Murinda SE, Javaro BM. Impact of antibiotic use in adult dairy cows on antimicrobial resistance of veterinary and human pathogens: a comprehensive review. *Foodborne Pathog Dis*. 2011;8(3):337-355.
 26. Wilson IG, Whitehead E. Emergence of Salmonella blockley, possible association with long-term reactive arthritis and antimicrobial resistance. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;46:3-7
 27. Hammerum AM. Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(7):619-625.
 28. Frana TS, Beahm AR, Hanson BM, Kinyon JM, Layman LL, Karriker LA, et al. Isolation and characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from pork farms and visiting veterinary students. *PLoS One*. 2013;8(1):1-10.